

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 16 MAR 2005

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts U30035PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12531	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 10.11.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16.11.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/68, C07K14/705, G01N33/543		
Anmelder JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKF...et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I Grundlage des Bescheids
 - II Priorität
 - III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16.06.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 17.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter van der Kooij, M Tel. +31 70 340-4606



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12531

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-61 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

7 (Teil), 8-27 eingegangen am 18.08.2004 mit Schreiben vom 18.08.2004
1-6, 7 (Teil) eingegangen am 12.10.2004 mit Schreiben vom 08.10.2004

Zeichnungen, Blätter

1/18-18/18 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12531

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung,
 Ansprüche Nr. 19-21

Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben):

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 19-21 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (genaue Angaben):

siehe Beiblatt

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-18, 22-27
Nein: Ansprüche -

Erforderliche Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-18, 22-27
Nein: Ansprüche -

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-18, 22-27
Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12531

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

III-1). Artikel 6 PCT.

Die Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT, weil die Ansprüche 19-21 nicht klar sind.

III-1.1). Der Anspruch 19-21 umfaßt einen diagnostischen Kit enthaltend ein Mittel. Die Angabe "zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 18" hat für den Kit der Ansprüche 19-21 keine begrenzende Bedeutung. Folglich stellt das Mittel das einzige technische Merkmal des diagnostischen Kits dar und umfaßt folglich uneingeschränkte Wahlmöglichkeiten (wie zum Beispiel eine Eppendorfspitze, einen Puffer oder eine Platte, usw), dass sie im Sinne von Artikel 6 PCT als unklar und zu weitläufig gefasst erscheinen. Dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Prüfung über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

V-1). Der Stand der Technik:

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO-A-0156593

D2: D. Maglione, et. al., *II Farmaco*, 2000, Bd 55, Seiten 165-167.

D3: A. Luttun, et. al., *Nature Medicine*, 2002, Bd.8, Nr. 8, Seiten 831-840.

D1 offenbart die Verwendung von Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) zur Behandlung von akuten kardiovaskulären Erkrankungen (Ansprüche 1-25 und Beispiele 1-4).

D2 beschreibt die Tatsache, dass PIGF angiogene Aktivität hat. Vorläufige Studien zeigen auch, dass PIGF eine schützende Wirkung besitzt gegen myokardialen Lesionen (Zusammenfassung; Figur 1 und Tabelle 1 und 2).

D3 zeigt, dass PIGF die Angiogenese und Arteriogenese fördert (Zusammenfassung, Figuren 1 und 2 und Tabelle 1).

V-2). Artikel 33(2) PCT und Artikel 33(3) PCT.

V-2.1). Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen. Es offenbart die Verwendung von Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) zur Behandlung von akuten kardiovaskulären Erkrankungen (Ansprüche 1-25 und Beispiele 1-4).

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich daher von dem Dokument D1 dadurch, dass Plazenta-Wachstumsfaktor als Marker zur Diagnose von akuten kardiovaskulären Erkrankungen benutzt wird.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33(2) PCT).

V-2.2). Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit gesehen werden als die Bereitstellung eines Verfahren zur Diagnose von akuten kardiovaskulären Erkrankungen.

Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT): In keiner Entgegenhaltung wird PIGF als ein diagnostisches Zielprotein beschrieben. Die Erfindung gemäss Anspruch 1 besteht somit in einer neuen Anwendung des PIGFs. Ausgehend von D1 und mit Hilfe von D2 oder D3 bekommt ein Fachmann keine Anregung die erfindungsgemäss Lösung unter Zuhilfenahme seines allgemeinen Fachwissens aufzufinden. Der Anspruch 1 beruht daher auf einer erfinderischen Tätigkeit.

V-2.3). Die Ansprüche 2-18 und 22-27 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCTs im Bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2) und Artikel 33(3) PCT).

V-3). Artikel 33(4) PCT.

Ein in vitro Verfahren zur Diagnose von akuten kardiovaskulären Erkrankungen umfassend die Bestimmung der Konzentration des Markers PIGF in einer Probe gemäss Ansprüche 1-18 und 22-27 gilt als gewerblich anwendbar, weil ihr Gegenstand im biomedizinischen Fachgebiet hergestellt oder benutzt werden kann.

EPO - DG 1

12 10. 2004

(44)

Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main
U30035PCT
PCT/EP03/12531

Patentansprüche (geändert)

1. In vitro Verfahren zur Analyse von Proben in Zusammenhang mit akuten kardiovaskulären Erkrankungen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfaßt:
 - (a) Zur Verfügung stellen einer zu untersuchenden biologischen Probe aus einem Subjekt;
 - (b) Bestimmen der Konzentration des Markers PIgf in der Probe,
 - (c) gegebenenfalls, Bestimmen der Konzentration mindestens eines weiteren Markers ausgewählt aus löslichem CD40-Ligand (sCD40L), PAPP-A, Troponin T (TnT), MPO, NT-proBNP, VEGF, BNP und weiteren entzündlichen Markern in der Probe, und
 - (d) Vergleich des/der für die zu untersuchende Probe erhaltenen Ergebnisse/s mit Referenzwerten und/oder den Werten aus Referenzproben.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die zu untersuchende Probe und/oder die Referenzprobe aus einem Menschen stammt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die zu untersuchende Probe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus peripherem Blut oder Fraktionen davon und Zellkultursuspensionen oder Fraktionen davon.
4. Verfahren nach Anspruch 3; wobei die zu untersuchende Probe Blutplasma oder Blutserum ist.
5. Verfahren nach Anspruch 3, wobei dem peripheren Blut ein Gerinnungshemmer, insbesondere Heparin, zugesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die weiteren entzündlichen Marker ausgewählt sind aus CRP, (hs)CRP und IL-10.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die analysierten Marker und Kombinationen daraus ausgewählt sind aus PIgf; PIgf + TnT; sCD40L + PIgf;

PAPP-A + PlGF; sCD40L + PlGF + TnT; PAPP-A + PlGF + TnT; sCD40L + PAPP-A + PlGF; und sCD40L + PAPP-A + PlGF + TnT.

8. Verfahren nach Anspruch 7, weiterhin umfassend die Analyse mindestens eines der Marker MPO, NT-proBNP, BNP, CRP, (hs)CRP und IL-10.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Bestimmen der Konzentration mittels eines immunologischen Verfahrens mittels an die Marker bindenden Moleküle erfolgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die an die Marker bindenden Moleküle ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus anti-Marker-Antikörpern oder Teilen davon und Marker-Rezeptoren oder Teilen davon.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Antikörper, Teile oder Fragmente davon polyklonale Antikörper, monoklonale Antikörper, Fab-Fragmente, scFv-Fragmente und Diabodies umfassen.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Marker und/oder die an die Marker bindenden Moleküle in Lösung oder Matrix-immobilisiert vorliegen.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei die an die Marker bindenden Moleküle an eines oder mehrere Nachweisgruppen aus der Gruppe bestehend aus Fluoresceinthioscyanat, Phycoerythrin, einem Enzym und magnetisches Bead gekoppelt sind.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei die an die Marker bindenden Moleküle mit einem Antikörper, an den eine oder mehrere Nachweismoleküle gekoppelt sind, nachgewiesen werden.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 14, wobei die immunologischen Verfahren ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Sandwich-Enzym-Immuntest, ELISA und Festphasen-Immuntests.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei die kardiovaskulären Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus instabiler Angina, Myokardinfarkt, akutem Herzsyndrom, koronarer Arterienerkrankung und Herzinsuffizienz.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei der Schwellenwert für die zu untersuchende Probe erhaltenen Ergebnisse bei 27,0 ng/l an PIGF im Serum oder Plasma liegt.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei der Schwellenwert für die zu untersuchende Probe erhaltenen Ergebnisse bei 10,0 µg/l an hsCRP im Serum oder Plasma liegt.
19. Diagnostischer Kit, umfassend Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 18, gegebenenfalls zusammen mit weiteren Komponenten und/oder Hilfsstoffen.
20. Diagnostischer Kit nach Anspruch 19, enthaltend eine Gebrauchsanweisungen zur Interpretation der Ergebnisse des Tests im Hinblick auf das Risikoprofil des Patienten und entsprechende Gegenmaßnahmen und Therapievorschläge.
21. Diagnostischer Kit nach Anspruch 19, umfassend goldmarkierte polyklonale Maus-Indikatorantikörper, biotinylierte polyklonale Nachweisantikörper und eine Testvorrichtung, umfassend ein Fiberglas-Vlies.
22. Verwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Diagnose und/oder Prognose akuter kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder zur Überwachung von deren Therapie.
23. Verwendung des Verfahrens nach Anspruch 17 oder 18 zur Identifikation einer Untergruppe von Patienten mit niedrigen hsCRP Serum- oder Plasmaspiegeln, die an einem signifikant erhöhten kardialen Risiko leiden.
24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Therapie die Verabreichung von Statinen, und/oder Inhibitoren des Glycoprotein IIb/III-Rezeptors umfaßt.

25. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Therapie die Verabreichung eines anti-inflammatorischen Mittels und eine chirurgische Behandlung, insbesondere eine Ballondilatation, umfaßt.
26. Verwendung des Verfahrens nach Anspruch 18 zur Unterscheidung zwischen Risikogruppen mit einem hsCRP-Serumspiegel von $\leq 10,0 \mu\text{g/l}$ im Serum oder Plasma.
27. Verwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Unterscheidung zwischen Patienten, die auf eine Therapie mit Abciximab reagieren oder nicht reagieren.